Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. Bach

Die Beziehungen des Nikotins zum weiblichen Geschlechtsapparat, zur Frucht und zum Säugling

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

OTTO JACOB
aus Reichenbach O/L.

Marburg 1940
Druckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 7. Juni 1940

Referent: Dozent Dr. med. habil. H. Winkler
Correferent: Prof. Dr. Bach

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Nikotin wurde 1828 durch Posselt und Reimann aus dem Tabak isoliert. 1904 erfolgte die Synthese durch Pinner, Wolfenstein und Blau. Als Hauptalkaloid kommt es gebunden an Apfel- und Citronensäure im Tabakblatte vor. Durchschnittlich hat der Tabak einen Alkaloidgehalt von 1%. Von dieser Menge wird je nach Art des Rauchens nur 3—7% vom menschlichen Körper aufgenommen. Da das Nikotin eines der verbreitetsten Genußmittel der heutigen Menschheit darstellt, ist es von großer Wichtigkeit, seine Giftwirkung auf den Organismus genau zu kennen. Die pharmakologische Wirkung auf die meisten Organe ist bekannt. So bei Herz, Kreislauf, Rückenmark und bei den meisten innervierten Drüsen. Schon die Hälfte des Nikotingehaltes einer mittelschweren Zigarre wirkt atemzentrumslähmend. Auf die Ganglienzelle wirkt Nikotin erst erregend, dann lähmend. Die Wirkung auf das Ovar ist immer heftig umstritten worden.

Da es für unsere Volksgesundheit von großer Bedeutung ist festzustellen, ob das Nikotin speziell auf die Keimdrüsen wirkt und einen ungünstigen Einfluß auf die Nachkommenschaft ausübt, soll in der vorliegenden Arbeit diese Frage für die weibliche Keimdrüse, für die Frucht und den Säugling erörtert werden.

Der Einfluß des Nikotins auf das Ovar

Das Ovar hat zwei verschiedene Funktionen zu erfüllen, eine vegetative und eine generative (Tietze). Die Träger der vegetativen Funktion sind die zu Beginn des Cyclus in großer Zahl angelegten Follikel, die aber nicht springen, sondern im Verlauf des Cyclus in corpora atretica umgewandelt werden. Von diesen Follikeln geht die lokal turgescierende und wachstumsfördernde Wirkung auf Uterus, Tube und Vagina aus; sie bedingen so die Größe, Wandspannung und aktive Beugehaltung des Uterus. Die generative Funktion wird von der Eizelle erfüllt, die beim Menschen jeweils als einzige ausreift und sich zur Befruchtung stellt. Ist nun dem Nikotin eine Beeinflussung dieser beiden ovariellen Funktionen zuzuschreiben?

Da für dieses Fragengebiet nur spärliche direkte Beobachtungen an rauchenden Frauen vorliegen, muß mit gewissen Einschränkungen aus gewerbehygienischen Untersuchungen und aus Tierversuchen auf die Wirkung eines chronischen Nikotinabusus geschlossen werden.

Welchen anatomischen Befund zeigten die Ovarien der mit Nikotin behandelten Versuchstiere? Petit (zit. n. Hofstätter) gab Nikotin im

Rauchkasten, in der Nahrung und als Darminfus. Zeitdauer und Größe der Dosen wurde nicht angegeben. Die Untersuchung ergab eine Atrophie der Ovarien mit fibröser Degeneration. Die epithelialen Zellen des Ovars waren von einer Degeneration „granulo-graisseuse" ergriffen. Desgleichen fand Perazzi (zit. n. Hofstätter) bei seinen Versuchstieren, denen er eine immer gleichartige Tabakmazeration in mehreren Folgen injizierte, eine direkte Ovarschädigung: relativ oft degenerative Prozesse, hauptsächlich in der Granulosa, Zunahme des fibrösen Stromas und Obliteration der Blutgefäße. Ein ähnliches Bild ergeben die mannigfachen, aber sich meist nur über wenige Wochen erstreckenden Versuche Hofstätters. Nach anfänglichen Trink- und Rauchkastenversuchen injizierte er seinen Versuchstieren mehrmals eine Dosis, die 0,0016—0,023 g Nic. pur. entsprach (ungefähr gleich der Resorptionsmenge einer mittelschweren Zigarre beim Menschen). Eine starke Allgemeinreaktion war die Folge dieser hohen Dosen. Die anatomischen Veränderungen an den Ovarien bezeichnet Hofstätter als „nicht so deutlich", doch sei die Zahl der reifen Follikel sicher herabgesetzt. Die corpora lutea zeigten keine Veränderung. Unbehaun bemerkte 1931 ebenfalls nach dem Einsetzen der Vergiftung (Nic. pur. 0,00005 g s. c. mehrmals) an den Ovarien der weißen Mäuse eine Vermehrung der Follikelatresie, an den reifen Follikeln vor dem Springen Untergangserscheinungen und eine verringerte Anzahl der corpora lutea. Dem entspricht auch das Ergebnis von Nakasawa 1933 an den Ovarien der mit Nikotin behandelten weißen Ratten (tägl. 0,1—15,0 mg weinsaures Nikotin in steigenden Dosen, durchschnittlich 92 Tage lang). Die Sektion ergab Atrophie der Ovarien, große corpora lutea, eine verminderte Anzahl von Follikeln und Atrophie von Uterus und Vagina. Lee fand 1936 bei Mäusen eine starke Vergrößerung der Ovarien (über eine Woche hin tägl. 0,021 mg Nikotin auf 10 g Maus). Da eine histologische Beurteilung nicht angegeben wird, lassen sich aus diesem Versuch keine verwertbaren Schlüsse ziehen. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Beobachtungen waren die Ergebnisse Stämmlers und Stadtländers 1935 an einem großen Tiermaterial (60 Mäuse und 13 Ratten) und bei einer über ein halbes Jahr regelmäßig gegebenen Nikotindosis (0,05—0,1 mg Nic. pur., später größere Dosen Nic. picrat.) im allgemeinen negativ. Stämmler fand keine degenerativen Prozesse im Ovar, keinen Untergang von Eizellen in den Follikeln, nach Zahl und Aussehen normale corpora lutea. Doch auch er gibt eine gewisse Armut an reifenden Follikeln und Primordialfollikeln an. — Wenn man auch die starke Allgemeinschädigung der Tiere durch die außergewöhnlich hohen Nikotingaben bei den ersten Autoren in Betracht zieht, so ist doch die anatomische Veränderung der Träger der vegetativen Funktion, ihre relativ zu frühe Umwandlung in corpora atretica auffallend. Die von Stämmler angedeutete Verminderung der reifenden Follikel spricht in demselben Sinne. Unbehaun bezeichnet dies als Störung

des Follikelreifungsprozesses, er bemerkte als einziger außerdem noch eine Störung der corpus luteum-Bildung.

Für die generative Funktion lassen sich zusammenfassend allein aus dem anatomischen Bilde keine Schlüsse ziehen. Bezeichnender als das anatomische ist das funktionelle Bild, das sich aus den Beziehungen des Nikotins zum Cyclus, aus Fertilität und Sterilität ergibt.

Einen deutlichen Hinweis auf die Funktionsschädigung des Ovars geben die häufig an Menschen und Tieren beobachteten Störungen im Eintritt und Verlauf des Cyclus. So sah Nakasawa bei jungen, nikotinbehandelten Tieren manchmal ein völliges Ausbleiben des Brunsteintrittes. Auf gewerbe-hygienischem Gebiet konnten in Deutschland keine Beobachtungen über den Zeitpunkt der Menarche bei Tabakarbeiterinnen gemacht werden, da das Kinderschutzgesetz eine vorzeitige Beschäftigung Jugendlicher in der Tabakindustrie unmöglich macht. Doch konnten in der Sowjetunion für die Menarche bei Tabakarbeiterinnen bezeichnende Feststellungen erhoben werden.

Bei jungen Tabakarbeiterinnen in Tiflis stellte Mgalobeli ein verspätetes Auftreten der menses fest. Die Menarche tritt in Tiflis normalerweise im 12.—13. Lebensjahre auf. Von 71 Arbeiterinnen, die mit dem 9.—17. Lebensjahre die Arbeit begannen, hatten 61 eine verspätete Menarche. Bei 13 Arbeiterinnen trat die Menarche mit 14 Jahren, bei 22 mit 15, bei 16 mit 16, bei 9 mit 17 und bei einer mit 18 Jahren auf. Klein kommt in Woronesch ebenfalls zu der gleichen Feststellung. Er vergleicht den Zeitpunkt der Menarche der Tabakarbeiterinnen mit dem der Arbeiterinnen im Branntweingewerbe und dem der Näherinnen, wobei bei den ersten das verspätete Auftreten der menses deutlich hervortritt.

Der verspätete Eintritt der Periode ist beweisend für eine Nikotinschädigung der vegetativen Funktion des Ovars, andere Ursachen treten zurück, wie der Vergleich mit anderen nicht weniger anstrengenden Berufen zeigt. Diese Schädigung der vegetativen Ovarialfunktion bedingt also, als Ausdruck eines genitalen Infantilismus, das verspätete Auftreten der menses.

Eine Folge dieses Infantilismus sind wiederum Deviationen und oft dadurch hervorgerufene Menstruationsbeschwerden, wie sie gerade die russischen Autoren Klein und Mgalobeli feststellten. Sie führen allerdings die hohe Zahl von Deviationen auf Arbeitsbedingungen zurück. Da diese Arbeitsbedingungen auch bei Arbeiterinnen anderer Fabriken vorliegen, in denen ein verspätetes Auftreten der menses und Deviationen nicht in diesem Ausmaße feststellbar war, müssen die genannten Anomalien auf einen spezifischen Einfluß des Nikotins zurückgeführt werden.

Ueber den Verlauf der Menstruation und des Cyclus unter Nikotineinwirkung liegen gewerbehygienische Beobachtungen und Tierversuche vor.

Als erster untersuchte Unbehaun 1931 den Brunstcyclus weißer Mäuse unter Nikotineinwirkung. Er injizierte Dosen, die nahe der dosis letalis lagen (0,00005 ccm 5 x — 0,0001 ccm 2 x Nic. pur. s. c.), wie die starke Reaktion und der Tod mancher Versuchstiere zeigt. Die Versuchsdauer betrug mehrere Wochen. Bei den meisten Tieren blieb der Oestrus aus, um erst nach einer kürzeren oder längeren Pause nach Absetzung der Nikotingaben wieder einzutreten. Nakasawa fand ebenfalls bei seinen Versuchen eine Verlängerung und ein Ausbleiben des Brunstcyclus. — Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von Behrend, Allen und Thienes (1933): Jungen Ratten — 8 bis 30 Tage alt! — wurden 33 Wochen lang täglich 2 mal Nikotin injiziert (5 mg/1 kg s. c., also ungefähr 0,25—0,3 mg pro Tier). Die Brunsttätigkeit blieb ungestört. Hiergegen ist einzuwenden, daß, ohne vorher den normalen Cyclus zu beobachten — wie es die anderen Autoren taten — eine Beurteilung des unter Nikotinwirkung stehenden Cyclus kaum möglich ist. — Dem gegenüber zeigen die oben erwähnten Versuche Stämmlers folgenden Cyclusbefund: Es bestand ein häufiger Genitalcyclus, der am Scheidenabstrich kontrolliert wurde, doch bei einigen Tieren zeigten sich Störungen weitgehender Art: Bald ein bis 14 Tage dauernder Ausfall des Schollenstadiums, bald ein Daueröstrus, der 2 Wochen und länger anhielt, und dem ein unregelmäßiger Cyclus folgte.

Ein den Tierversuchen entsprechendes Bild ergeben die gewerbehygienischen Untersuchungen.

In den Tabakfabriken ohne genügende Ventilation, d. h. wo die Arbeiterinnen den Tabakstaub einatmen müssen, bekamen nach Roth (zit. n. Klein) die Arbeiterinnen Menstruationsstörungen. Bei der Untersuchung von 175 Tabakarbeiterinnen stellte Gittelson 30% profuse Menorrhagien und 22,9% Dymenorrhoen fest. Außerdem gehäuftes Auftreten von Endometritis und Cervixkatarrhen mit starker Hypersekretion. Kostial, Jacobus, Giglioni, Neiding und Svoboda beobachteten ebenfalls eine große Zahl von Menstruationsstörungen unter den Tabakarbeiterinnen. Mgalobeli untersuchte in 3 Tabakfabriken von Tiflis 416 Arbeiterinnen, von denen die meisten 21—40 Jahre alt waren, bei denen also die physische Entwicklung nahezu beendet war. Von 378 Frauen, die länger als ein Jahr in den Fabriken Arbeit leisteten, hatten 243 Menstruationsstörungen (= 64,25%), die sich folgendermaßen zeigten:

Oligomenorrhoe:	73	Menorrhagie:	61
Metrorrhagie:	61	Dysmenorrhoe:	48

Von den obigen 243 Menstruationsstörungen waren 132 „reine Fälle", bei denen keine entzündlichen Prozesse, Geschwülste oder Deviationen, welche ebenfalls bei früh in die Fabrik eingetretenen Arbeiterinnen auf Nikotinwirkung beruhen können, vorliegen. Je mehr die Arbeiterinnen mit dem Tabak in Berührung kamen, desto größer war die Zahl der Menstruationsstörungen, was aus den Statistiken des Autors zu erkennen ist. Rosenfeld bemerkte unter den öster-

reichischen Tabakarbeiterinnen doppelt soviel Krankheiten der Geschlechtsorgane und Menstruationsstörungen wie bei den Textilarbeiterinnen. Bei den Arbeiterinnen der Gießener Zigarrenindustrie stellte Unbehaun eine Vermehrung der Menstruationsanomalien um 15,2% gegenüber dem Durchschnitt fest. Von den in der Klinik behandelten Tabakarbeiterinnen litten 41,2% an Menstruationsstörungen. Von 142 Arbeiterinnen hatten 39 (= 27,5%) eine Dysmenorrhoe, in der ganzen Klinik sonst nur 6,8%. Nach Piasecki hatten von 489 Tabakarbeiterinnen 161 Menorrhagien oder Oligomenorrhoe (= 32,85%).

Klein fand in der Zigarrenindustrie von Woronesch bei 138 Arbeiterinnen folgenden Menstruationsbefund:

6 Arbeiterinnen hatten unregelmäßige menses,
57 Arbeiterinnen (=41,3%) hatten mittelstarke menses,
9 Arbeiterinnen (= 6,5%) hatten schwache menses,
72 Arbeiterinnen (= 52,2%) hatten sehr starke menses,

und dies meist erst nach Eintritt in die Fabrik. Bei 33 Arbeiterinnen (= 23,9%) stellte Klein eine Dysmenorrhoe fest. — Gehäuftes Auftreten von Menorrhagie bei Tabakarbeiterinnen beobachteten auch folgende Gewerbehygieniker: Lebrit (zit. n. Hofstätter), Fränkel, Patissier, James, Richardson, Morat, Muggia und Brodie. Demgegenüber sahen Krüger, Rostoski und Saupe in der Dresdener Zigarettenindustrie bei den Arbeiterinnen keine über dem Durchschnitt liegenden Zahlen von Menstruationsanomalien.

Die Verschiedenheit der Ergebnisse ist wohl auf die verschiedenen hygienischen Einrichtungen der Fabriken und auf den verschieden hohen Nikotingehalt der einzelnen Tabake zurückzuführen; so ist der russische Machorkatabak besonders nikotinhaltig. Nach Deiß werden Menstruationsstörungen in gut eingerichteten, hygienischen Tabakfabriken viel seltener beobachtet als in älteren Betrieben.

Anhand einiger Krankengeschichten stellt Hofstätter fest, daß nach mehrjährigem Nikotinabusus oft Oligo- oder Amenorrhoe auftritt.

Als ein weiteres Zeichen für eine Ovarschädigung ist der starke fluor vaginalis bei Tabakarbeiterinnen aufzufassen, wie ihn Mgalobeli und Klein beobachteten. Wenn auch für die Entstehung des fluor vaginalis eine lokale Tabakstaubreizung nicht in Abrede gestellt werden kann, so wird der fluor doch in der Hauptsache auf einer Störung der ovariellen Funktion beruhen, denn die Scheidenfunktion hängt in hohem Grade von der Ovarialfunktion ab.

Die Cyclusstörungen sind also der Ausdruck einer Funktionsschädigung des vegetativen ovariellen Apparates. Wie der Ausfall der Tierversuche zeigt, liegt die Ursache der Cyclusstörung, die beim Menschen eine Menstruationsstörung zur Folge hat, im Ovar und nicht im Uterus begründet. Außerdem ist allerdings bei den

Dysmenorrhoen als Ursache neben den durch Infantilismus bedingten Lageveränderungen (siehe S. 5) auch die später zu besprechende kontraktionserregende Wirkung des Nikotins auf den Uterus zu berücksichtigen. — Als Grund für die Oligo- und Amenorrhoe sowie für die Unregelmäßigkeit der Menstruation ist ev. auch eine spastistische Wirkung des Nikotins auf die Uterusgefäße anzuführen, ähnlich dem Angiospasmus der Herz- und Extremitätenarterien bei starkem, chronischem Nikotinabusus.

Die Schädigung der vegetativen Funktion des Ovars kommt auch in einem verfrühten Auftreten der Menopause zum Ausdruck, wie sie Mgalobeli und Gittelson bei den russischen Tabakarbeiterinnen beobachteten. So stellte Mgalobeli ein verfrühtes Eintreten des Klimakterium mit keinen oder nur geringen Ausfallserscheinungen fest. Je früher die Arbeiterin in die Fabrik eintrat, desto zeitiger erfolgte die Menopause und dies um so häufiger, je enger die Arbeiterin mit dem Tabak in Berührung kam. Von 63 nicht mehr menstruierenden Frauen, die lange Jahre schon in den Fabriken tätig waren, hatten 47 eine verfrühte Menopause. Diese Feststellungen basieren auf Statistiken. — Ein frühzeitiges Altern und damit verbundene verfrühte Klimax hat auch Gittelson in Tabakfabriken häufiger gefunden als in anderen Gewerben.

Als Ursache für den vorzeitigen Eintritt des Klimakteriums kommt neben der direkten Nikotineinwirkung auf die vegetative Ovarialfunktion auch eine gefäßkonstriktorische Wirkung des Nikotins auf die Ovarialgefäße in Frage, was eine vorzeitige Erschöpfung der Funktion dieses Organs zur Folge hätte.

Während aus dem bisher gesagten eine schädigende Wirkung des Nikotins auf die vegetative Funktion des Ovars zu ersehen ist, muß die Nikotinwirkung auf die generative Funktion im folgenden näher untersucht werden.

Eine Schädigung der generativen Funktion wird sich in einer Verminderung der Fertilität oder sogar in einer Sterilität äußern. Die Beobachtungen ergeben hierüber bei den Tabakarbeiterinnen und bei den mit Nikotin behandelten Tieren folgendes Bild:

Zur Frage Fertilität und Nikotin liegen einige Tierversuche vor. Müller (zit. n. Hofstätter) stellte Versuche mit weißen Mäusen an. Die Tiere warfen normalerweise jeden Monat 3—5 Junge. Nach der Nikotinbehandlung (1—2 Tropfen Nikotinsaft, 12 Wochen hindurch, 1—2 mal wöchentlich) warf das sonst gesunde Weibchen ein schwächliches Junges, und nach einem Monat ein kleines, totes Junges. — Mertens beobachtete gleichfalls eine geringe Fruchtbarkeit der mit Tabakrauch behandelten Tiere. — Zur Klärung dieser Frage stellte Schuster-Woldan 1938 im Erbwissenschaftlichen Forschungsinstitut des Reichsgesundheitsamtes Versuche mit Lebistesweibchen an. Die Tiere wurden 1—15 Tage lang, täglich mehrere Stunden in eine Nikotinlösung gesetzt. (Nic. pur. 1: 100 000 bis 1: 120 000). Mit steigender Konzentration sank die Zahl und

die Größe der Würfe. Auf die Kontrolltiere kamen durchschnittlich pro Tier und Jahr 84 Junge, auf die nikotinisierten nur 11 bis 15 Junge.

Wie verhält es sich nun mit der Fruchtbarkeit der Tabakarbeiterinnen? — Jehle (zit. n. Stämmler) und Hirsch betonen die Geburtenhäufigkeit; Holtzmann gibt für einen badischen Bezirk eine Zahl von 4,94 Geburten auf jede Tabakarbeiterin an. Auf Sizilien ist die Fruchtbarkeit der Tabakarbeiterinnen sehr groß (Montuoro 1910). 350 ältere Frauen hatten 2374 Schwangerschaften, also 6,78 auf jede Arbeiterin.

Andere Ziffern fanden Klein: 3,15 (auf 130 Frauen 410 Schwangerschaften) — Gittelson: 3,6 Kaminskaja (zit. n. Klein): 3,0. Die Geburtenziffern belaufen sich nach Klein auf 2,48 bei den Tabakarbeiterinnen, auf 3,7 in den dortigen Familien, und auf 3,3 bei den Arbeiterinnen anderer Berufe. Unbehaun fand in Gießen eine Zahl von 3 Geburten bis 1918 (Landesdurchschnitt 1918: 4,7) danach nur eine von 2 Geburten. Er hält aber übereinstimmend mit Rosenfeld (zit. n. Stämmler) und Thiele (zit. n. Unbehaun) die Fertilität der Tabakarbeiterinnen für nicht vermindert.

Im Gegensatz hierzu steht die aufschlußreiche Beobachtung von Mgalobeli, daß auf jede Arbeiterin, die nach dem Eintritt in die Fabrik 10 Jahre und länger verheiratet war, 4,2 Schwangerschaften kommen, auf jede Arbeiterin, die vor dem Eintritt 10 Jahre und mehr verheiratet war, aber 5,4. In demselben Sinne spricht die Beobachtung von Klein, daß die Frauen seltener schwanger werden, je länger sie in Arbeit stehen.

Zur Erklärung der abweichenden Ergebnisse gilt das bei den Cyclusstörungen auf Seite 7 gesagte.

Bei 30 verheirateten Raucherinnen ermittelte Lickint eine Geburtenziffer von 0,7 gegenüber dem Reichsdurchschnitt von 2,4.

Der Tierversuch von Müller, zu dem noch eine gleichartige Vermutung Hofstätters und Stämmlers bei ihren Versuchen kommt, und die exakten Versuche von Schuster-Woldan lassen neben einigen Ergebnissen der Gewerbehygieniker auf eine speziell auf die generative Ovarialfunktion gerichtete Nikotinwirkung schließen.

Lassen sich nun aus den Beobachtungen über Sterilität und Nikotin Schlüsse auf die Nikotinschädigung der generativen ovariellen Funktion ziehen?

Hierzu haben vier Autoren bei ihren Tierversuchen Stellung genommen: Perazzi beobachtete an Kaninchen meist Sterilität durch Allgemeinvergiftung, wie auch Nakasawa bei Ratten trotz ständiger Begattung. Rio stellte bei schweren Vergiftungserscheinungen Sterilität der Meerschweinchen fest, dagegen keine bei chronischer Einwirkung des Giftes. Dem entspricht der Versuch von Sodano an erwachsenen weißen Ratten, denen er 6 Monate lang 0,1 ccm einer Lösung von Nic. pur einspritzte. Heftige Reaktionen waren die Folge, die Tiere magerten nach dem vierten Monat ab. Nach

15 Injektionen in einem Monat wurden die Tiere zusammengebracht; es trat immer Gravidität ein. Ebenfalls nach 20 Injektionen innerhalb von 2 Monaten, aber nach Begattung im 5. Monat nur ausnahmsweise. — Schuster-Woldan beobachtete ebenfalls Sterilität bei Anwendung stärkerer Konzentrationen (siehe S. 8).

Eine erhöhte Ziffer der Fälle von Sterilität unter den Tabakarbeiterinnen stellten russische Autoren fest: Rachlin (zit. n. Klein): 20% der Arbeiterinnen mit Geschlechtsverkehr blieben steril. Kaminskaja: 16% von 277 Frauen. Mgalobeli: Vor der Aufnahme in die Fabrik hatten 202 Frauen Geburten; von diesen Frauen wurden noch während der Gewerbetätigkeit 66 schwanger. Die übrigen 136 blieben steril, darunter allerdings 53 Witwen bezw. Geschiedene und im Klimakterium befindliche Frauen. Für 83 Frauen (= 41%) liegt kein sonstiger Grund für ihre Sterilität vor.

Geburtenhäufigkeit dagegen wurde von Hirsch angegeben, und Montuoro stellte fest, daß die Prozentzahl der Sterilität bei den Tabakarbeiterinnen unter dem Durchschnitt bleibt.

Sterilität bei rauchenden Frauen wird von Keller-Hoechelmann, Gerazzi, Spirus-Gay und Muggia angegeben.

Während die Tierversuche nur bei hohen, allgemeinschädigenden Nikotindosen Sterilität zur Folge haben, so spricht doch die Mehrzahl der Beobachtungen an Tabakarbeiterinnen und rauchenden Frauen für eine Nikotinwirkung auf die generative Funktion des Ovars. Die Ergebnisse der russischen Autoren sind umso bezeichnender, da der Gebrauch empfängnisverhütender Mittel unter der dortigen Arbeiterschaft angeblich nicht üblich ist.

Bei den in jungen Jahren in die Fabriken eingetretenen Arbeiterinnen kommt noch als Ursache für die Sterilität die durch Störung der vegetativen Ovarialfunktion bedingte allgemeine Genitalhypoplasie hinzu. Da aber eine Störung der vegetativen Funktion der Ovarien eine Aenderung der Tuben- und Uterusfunktion zur Folge hat, die ihrerseits wieder eine Sterilität bedingen können, so ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob die Sterilität auf eine spezielle Wirkung des Nikotins auf den generativen Apparat des Ovars zurückzuführen ist.

Zusammenfassend kann aufgrund der anatomischen und funktionellen Beobachtungen eine spezifische Nikotinwirkung auf die generative Ovarialfunktion, wenn auch nicht mit völliger Sicherheit, angegeben werden.

Das Ovar unterliegt also mit seinen beiden Funktionen dem schädlichen Einfluß des Nikotins, sodaß aus bevölkerungspolitischen und hygienischen Gründen der weibliche Organismus einer Nikotineinwirkung möglichst entzogen werden muß.

Die Wirkung des Nikotins auf die Schwangerschaft und den Säugling

Zur Klärung der Beziehungen von Nikotin und Gravidität haben mehrere Autoren ihre Beobachtungen bei Tierversuchen mitgeteilt. — Hofstätters Resultat geht dahin, daß die während der Nikotinbehandlung (siehe S. 4) eingetretenen Schwangerschaften relativ häufig mit Abort enden und die schon vorher bestandenen mit einem Wurf am normalen Schwangerschaftsende. So stellte auch Rio bei mit Nikotin behandelten Meerschweinchen fest, daß während der Gravidität ein Absterben der Foeten mit Abort erfolgte. Dagegen sah er bei chronischer, nicht zu schwerer Nikotinvergiftung keinen Einfluß auf die Gravidität. Die Höhe der Dosen wurde nicht angegeben, so auch nicht im folgenden Versuch. Montilli gab in 3 Gruppen seinen Meerschweinchen die gleiche Menge Nikotin: 1. Durch Inhalation. 2. Durch den Magen. 3. Subcutan. Bei allen 3 Gruppen war die Tragdauer verkürzt, besonders bei der zweiten, am geringsten bei der ersten. — Guillain (zit. n. Klein) zeigte, daß nach Einreiben mit Tabakaufguß oder in Wasser gelöstem Tabakrauch bei Meerschweinchen und Kaninchen Abort oder Totgeburt auftrat. Das Gleiche ergab sich bei Versuchen von Schuster-Woldan an Zahnkarpfen, die nach Nikotinbehandlung häufig Jungtiere und Eier abortierten. Die Tiere wurden 6 Tage lang täglich 11 Stunden in eine Nikotinlösung gesetzt. (Nic. pur. 1:500 000 bis 1:120 000).

Zu gegenteiligen Feststellungen kommt Sodano bei seinem oben erwähnten Versuch (S. 9), wie auch vor ihm schon Aymerich, der die Versuchstiere teils mit Einreibung, teils mit Einspritzung behandelte. (Salbe von 20 Teilen Nikotinextrakt auf 150 Teile Vaseline, zur Injektion 15% Tabakmazeration). Bei größeren Injektionen erfolgte der Tod des Muttertieres; ein Abort wurde nicht beobachtet. — Die Trächtigkeit verlief auch im folgenden Versuch normal: Morra gab 7 trächtigen Kaninchen anfangs jeden zweiten Tag, später täglich Nikotin-Merk 1/1000 wässriger Lösung von 0,25 auf 15,0 mg ansteigend.

Dem gegenüber stehen die auffallenden Beobachtungen der Gewerbehygieniker. Doloney und Guliar (zit. n. Klein) beobachteten in einer Tabakindustriegegend, daß die Mädchen die abortieren wollten, sich in der Fabrik zur Arbeit meldeten. Das Gleiche sah Braun (zit. n. Klein), der bemerkte, daß Frauen, die sich Kinder wünschten, ihren Arbeitsplatz in der Tabakfabrik verließen. — Eine Frau, welche 14 mal gravide geworden ist, hatte 7 normale Geburten, aber nach ihrem Eintritt in die Tabakfabrik 7 Aborte (Livon).

Während Thiele (zit. n. Unbehaun), Jehle (zit. n. Stämmler) und englische Autoren keine größere Abortziffer fanden, zeigen doch die Ergebnisse anderer Autoren eine auffallende Höhe der Abortzahl. So Holtzmann in Baden: Im Landesdurchschnitt waren 3,35%

der Geburten (!) Aborte, bei den Zigarrenarbeiterinnen trotz ländlichem Bezirk aber 4,2%.

Die Zahl der bei Tabakarbeiterinnen beobachteten Aborte in Prozenten, bezogen auf die Zahl der Schwangerschaften.

Autor	Zahl der Aborte in Prozenten		
Montuoro:	18,3		ital.
Pijeratschini:	36,9	(zit. n. Klein)	„
Trojetzky:	9,7*	„	russ.
Rachlin:	25,0*	„	„
Mgalobeli:	28,2		„
Gittelson:	15,8		„
Klein:	9,0		„
Unbehaun:	27,0	(1918)	deutsch

*) mit Früh- und Totgeburten.

Die Zahlen der russischen Autoren sind sogar für die Sowjetunion zu hoch. Das Ergebnis von Unbehaun ist für die Tabakarbeiterinnen einer hessischen Landstadt besonders auffallend. Montuoro hält allerdings die von ihm gefundene Abortziffer an den sizilischen Verhältnissen gemessen für gering.

In der Dresdener Zigarrenindustrie (Krüger, Rostoski und Saupe 1928) kamen auf 142 Normalgeburten 49 Aborte (= 34,5%). Zum Vergleich: In der dortigen Frauenklinik auf 2440 Geburten 465 Aborte (= 19,0%).

Nach diesen deutlichen Ergebnissen und nach Holstes Mitteilung, daß Tabakaufgüsse zu Abortzwecken verwandt werden, besteht kein Zweifel mehr über den schädlichen Einfluß des Nikotins auf die Schwangerschaft. Jeder Nikotingenuß ist also in der Schwangerschaft zu vermeiden. Auch ist die Giftempfindlichkeit des graviden Organismus dem Nikotin gegenüber gesteigert, denn bei Nikotinschädigung ist die Sterblichkeit der trächtigen Tiere größer als die der nichtträchtigen (Perazzi, zit. n. Hofstätter).

Wodurch bewirkt das Nikotin den Abort? Einmal durch die Schädigung der Ovarialfunktion. Zum anderen kommt eine intrauterine Fruchtschädigung als Ursache in Betracht (siehe unten!). Als Hauptgrund muß aber doch die kontraktionserregende Wirkung des Nikotins auf den Uterus angesehen werden, die im folgenden näher erörtert werden soll.

Die Behauptung Aymerichs, daß das Nikotin auch in hohen Dosen keine Uteruskontraktionen auslöst, kann auf Grund der Versuche von Langley (1895), Franz (1904), Cushny (1906), E. Kehrer (1907), Nasse, Sugimoto (1913), Adler (1918), Holste (1923), Leschtschinskaja und Tutajeva, Schimoi (1925) und Wilhelm-Ellerdt (1929) als unrichtig bezeichnet werden.

Die grundlegenden Versuche stammen von E. Kehrer. Er fand am isolierten Uterus wie auch am Uterus in situ auf Nikotingaben (einige Milligramm, bis 20 mg) eine sofortige Erregung des Or-

gans, besonders bei trächtigen Tieren. — In neuerer Zeit bestätigte Wilhelm-Ellerdt die Angaben E. Kehrers, und zwar bei geringeren Nikotinkonzentrationen (1:5000 bis 1:10 000). — Dem entsprechen auch die Ergebnisse der übrigen oben angeführten Autoren, abgesehen von Differenzen untergeordneter Bedeutung.

Demzufolge ist anzunehmen, daß sich der Nikotinabusus kontraktionserregend auch auf den menschlichen graviden Uterus auswirkt und dadurch einen Abort verursacht.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Frage, ob das Nikotin direkt eine Schädigung der intrauterinen Frucht hervorrufen kann. Voraussetzung dafür ist ein Uebergang des Nikotins von der Mutter durch die Placenta auf das Kind. Nachdem schon Aymerich, Hofstätter und Nakasawa einen Uebergang des Nikotins auf den Foetus als sicher angenommen hatten, wurde er durch folgenden Versuch von Morra 1936 bewiesen:

Morra stellte je einen Extrakt neugeborener Kaninchen her 1. von nikotinisierten Müttern und 2. von unbehandelten Müttern. Mit diesen zwei Extrakten wurde der Tonus gravider, normaler Uterusmuskulatur (nach E. Kehrer) geprüft. Außerdem 3. in gleicher Weise der Einfluß einer 1:1000 Nikotinlösung, wobei eine rapide und langdauernde Verstärkung des Tonus zu verzeichnen war. Aehnlich war die Kurve mit dem Foetalextrakt der nikotinisierten Mütter, während die Extraktkurve der Kontrolltiere (vgl. 2) nur einen geringen Anstieg des Tonus anzeigte. Durch diesen Kontrollversuch ist bewiesen, daß der tonuserhöhende Faktor im Foetalextrakt das Nikotin und nicht etwa das Adrenalin oder eine ähnliche Substanz ist. Wie wirkt sich nun der Uebertritt des Nikotins auf die Frucht aus?

Besonders krasse Ergebnisse zeigen die meisten Tierversuche. Den Tod des Foetus hatten die Versuche folgender Autoren zur Folge: Rio (Dosis nicht angegeben), Perazzi, Aymerich und Guillain (zit. n. Klein) (vgl. S. 4 und 11) Aymerich führte seinen Versuch mit verschiedenen Dosen durch. Bei kleinen, seltenen Einreibungen wurde die Gravidität äußerlich erkennbar nicht beeinflußt. Erst bei größeren Einreibungen wurden die Foeten frisch tot und ohne Zeichen von Mazeration im Leibe der getöteten Muttertiere gefunden. Die Injektion einer 15% Tabakmazeration führte zum Fruchttod.

Andere Autoren stellten eine Lebensschwäche der Foeten fest: Nakasawa, Sodano und vor ihnen Perazzi, der an den Foeten Veränderungen in Nieren und Leber im Sinne von zahlreichen und ausgedehnten Hämorrhagien sah; auch war das Gewicht der Tiere herabgesetzt. Nach Montilli waren die Jungen weniger kräftig als die der Kontrolltiere ohne Nikotinbehandlung (vgl. S. 11). Hofstätter äußert sich dahin, daß das Nikotin bei der Frucht eine schwere Störung der Lebenstätigkeit und Entwicklung hervorrufe. Ovarien und Uterus der Foeten fand er unterentwickelt,

fast fadendünn. Im Gegensatz hierzu fand Morra (vgl. S. 11) nur eine einzige um 8—13 Tage verfrühte Entwicklung der Frucht unter 7 behandelten Tieren. Doch auch Fleig gibt eine Entwicklungshemmung bei den Jungen der mit Nikotin behandelten Meerschweinchen an.

Die Annahme einer konstriktorischen Wirkung des Nikotins auf die Gefäße der Placenta und der Nabelschnur, die eine Ernährungsstörung des Foetus bedingen könnte, ist durch die Feststellung von Baur, Runge u. a. (zit. n. Schloßmann) widerlegt: Nikotin wirkt pharmakologisch auf die Placenta- und Nabelschnurgefäße erschlaffend. Wenn auch eine Ernährungsstörung durch Nikotinschädigung der mütterlichen Organe einen nachteiligen Einfluß auf die Frucht ausübt, so besteht doch eine direkte Nikotineinwirkung auf den Foetus. Gerade im Hinblick auf die hohe Giftempfindlichkeit des jungen, sich entwickelnden Gewebes ist jeder Nikotinmißbrauch zu unterlassen. Eine Schädigung des Organismus muß sich ja nicht immer in sofortigen, äußerlich erkennbaren Krankheitszuständen äußern, sondern sie kann eine verminderte Resistenz oder eine veränderte Reaktionsweise schädlichen Einflüssen gegenüber zur Folge haben. So weist Brooks auf die häufigen Schwächen im Zirkulationssystem und Hofstätter auf die stärkere Neigung zu Hautaffektionen bei Raucherkindern hin.

Die auffallend hohe Säuglings- und Kindersterblichkeit bei den Tabakarbeiterinnen spricht eine deutliche Sprache. Nach Etienne ist sie hier doppelt so groß wie bei anderen Berufen. 1901 schreibt der Landrat von Herford an die Mindener Regierung (zit. n. Thiele): „Der Ersatz aus den Dörfern, in denen die Zigarrenarbeit schon in der 2. Generation betrieben wird, ist erbärmlich."

Die Untersuchungsergebnisse in der Tabakindustrie ergeben sich aus folgender Aufstellung:

Die Prozentzahlen der Kindersterblichkeit in der Tabakindustrie bezogen auf die Zahl der Geburten:

Die russischen Autoren:

Mgalobeli:	31,7%	
Rachlin:	34,9%	
Feder:	48,7%	
Kaminskaja:	45,7%	(33,9% bis zum 1. Lebensjahr)
Klein:	26,7%	(nur bis zum 1. Lebensjahr)
Gittelson:	51,6%	(meist an Infektions-, Magen- und Darmkrankheiten)

Die deutschen und österreichischen Autoren (vor 1933)

Hirsch:	22,7%	(Der Lebendgeborenen)
Holtzmann:	20—25%	(Bis zum 1. Jahr)
Unbehaun:	18—20%	
Thiele:	31,8%	(Im Amtsbezirk Bruchsal)
N. N.:	52,8%	(Feststellung des Gewerbeinspektors von Wesel)

Sogar für Rußland, das im Durchschnitt schon eine hohe Kindersterblichkeit aufweist, sind diese Zahlen zu hoch. Ebenfalls geben Grimpert in Lille, Leppmann in Goch, Delaunay, Eulenburg, Limonini, Kostial, Dresel, Mutrel, Leschtschinskaja, Stanca und Piasecki eine erhöhte Kindersterblichkeit an.

Die verschiedenartigen Gründe, welche einzelne Autoren als Ursache angeben, wie Flaschenmilch, künstliche Ernährung, unhygienische Verhältnisse und mangelhafte Pflege, mögen wohl auch eine Rolle spielen, sie können aber nicht die auffallende Uebereinstimmung der Beobachtungen in den verschiedenen Gegenden und unter den verschiedensten Lebens- und Arbeitsbedingungen erklären. Der Verdacht einer Auswirkung einer intrauterinen Nikotinschädigung erscheint stark begründet.

Als Ursache für die erhöhte Kindersterblichkeit führen Holtzmann, Popper (zit. n. Thiele) und Mgalobeli, wenn auch nur vermutenderweise, das Nikotin in der Brustmilch der Tabakarbeiterinnen an.

Wenn auch die Regulation der Milchdrüse pharmakologisch durch Nikotin unbeeinflußt bleibt (Heffter), so unterliegt auch sie einer direkten Schädigung durch Nikotin. So zeigte die Milchdrüse der von Nakasawa (vgl. S. 4) behandelten Ratten bei der histologischen Untersuchung ein schlecht entwickeltes, zerstreut zwischen Fettgewebe liegendes Parenchym. Hatcher, Robert und Crosby machten folgende Beobachtungen: Bei einer säugenden Katze (mehrmals Nikotin 0,5 mg/1 kg) und bei einer Kuh (mehrmals Nikotin 1,25 mg/1 kg) versiegte nach einiger Zeit die Milchsekretion. Bei der Katze erlosch sie für einige Stunden, bei der Kuh völlig.

So ging auch bei einer jungen Mutter, die 8 Tage nach der Entbindung täglich 20—25 Zigaretten rauchte, die Milchsekretion stark zurück. (Hatcher). Auch aus Jahresberichten der Gewerbehygieniker ist eine herabgesetzte Stillfähigkeit der Tabakarbeiterinnen ersichtlich. Nach Sokolow, wie auch nach Kostial, Limonini und Delaunay, übt Nikotin einen ungünstigen Einfluß auf die Lactation aus, entweder in Form akuter oder chronischer Unergiebigkeit der Brustdrüsen. Demgegenüber konnten Thompson und Grimpert keine Beeinflussung der Lactation bei Tabakarbeiterinnen erkennen, wie auch nicht Emanuel bei seinem Versuch an 10 Ammen (siehe unten!). Eine herabgesetzte Stillfähigkeit seiner Versuchstiere bemerkte auch Hofstätter nicht. Bei den letztgenannten Versuchen bestand keine chronische Nikotineinwirkung.

Eine pharmakologische, spezielle Beeinflussung der Lactation ist abzulehnen, dagegen nicht eine Schädigung der Milchdrüse durch chronischen Nikotinabusus.

Findet nun ein Uebergang von Nikotin durch die Brustdrüse auf das Kind statt? Hofstätter, wie auch Hatcher, Robert, Crosby und Thompson konnten in der Milch nikotinvergifteter Tiere und stark rauchender Mütter Nikotin in Spuren nachweisen. Zur Klärung

dieser Frage ließ Emanuel 10 Ammen ohne Pause 1—2 Stunden lang 6—10 Zigaretten rauchen. Bei 8 Ammen wurde ein Uebertritt von Nikotin in die Milch nachgewiesen. Die Hauptmenge erschien nach ungefähr 4 Stunden. Sie betrug 0,03 mg in einem Liter. Emanuel gab diese Milch den Säuglingen, was wegen der damit verbundenen Gefahr unverständlich erscheint. Nagy konnte bei einer Frau, die 15—20 Zigaretten täglich rauchte, kein Nikotin in der Milch feststellen, aber bei starkem Rauchen (25—30 Zigaretten halbtäglich) ließen sich sehr geringe Mengen nachweisen. Auf Grund dessen glaubt er, daß dem Nikotin beim Säugling auf dem Wege über die Muttermilch keine Wirkung zuzuschreiben sei. Doch zeigen die folgenden Fälle aus der Praxis, die gleichzeitig für einen Uebertritt in die Milch sprechen, das Gegenteil.

Wyckerheld Bisdom teilt eine Nikotinvergiftung bei einem 6 Wochen alten Säugling mit, dessen Mutter täglich 20 Zigaretten rauchte. In der Muttermilch wurden angeblich Nikotinkristalle gefunden. — Bei einem 3 Wochen alten Brustkinde sah Greiner eine akute Nikotinvergiftung durch das Rauchen der Mutter (35—40 Zigaretten täglich). Das Kind zeigte eine auffallende Blässe, enge Pupillen, hochgradige Unruhe und Schlaflosigkeit. Es erbrach heftig, verweigerte jede Nahrung und hatte eine Dyspepsie neben Exsiccationsfieber. Nachdem die Mutter das Rauchen einstellte, verschwanden alle Krankheitssymptome. — Einen ähnlichen Fall veröffentlichte Lepp. Ein 7 Tage alter Säugling erkrankte an plötzlich auftretendem konvulsischen Zittern, das mit völliger Erschlaffung abwechselte. Es bestand eine ausgesprochene Cyanose, Pupillenenge, zeitweiliger Atemstillstand, Bradycardie und Schlaffheit des Kindes. Die Mutter hatte in den letzten Monaten der Gravidität und in den ersten Tagen nach der Entbindung nicht geraucht. Mit dem Anfang des Rauchens traten die oben geschilderten Anfälle des Kindes auf. Andere schädliche Einflüsse ließen sich mit Sicherheit ausschließen. Das Rauchverbot führte zu einem völligen Ausbleiben der Anfälle. — Halton berichtet von einem Säugling einer rauchenden Mutter, der seit 4 Wochen an einem hartnäckigen Durchfall litt. Auch hier trat bei Abstinenz der Mutter sofortige Heilung ein.

Dagegen konnte Hatcher keine Reaktion bei jungen Kätzchen sehen, denen er die Milch von einer mit Nikotin behandelten Katze und Kuh verfütterte.

Eine Beeinflussung des kindlichen Befindens ließ sich bei Emanuels befremdlich erscheinenden Untersuchungen nicht aufzeigen, abgesehen von zwei Verschlechterungen der Säuglingsstühle, die vorübergehender Natur waren. Emanuel nimmt die toxische Grenze mit 1—4 mg Nikotin in einem Liter Milch an. Er glaubt daher, daß erst dann eine Schädigung des Säuglings zu erwarten sei, wenn der Nikotinabusus der Mutter über 15 Zigaretten täglich hinausgeht.

Bei der verschieden hohen Ansprechbarkeit der einzelnen Menschen auf Nikotin, lassen sich „unschädliche" Mengen überhaupt nicht abgrenzen. Auch müssen die Schäden des Nikotinabusus der Mutter nicht sogleich beim Säugling manifest werden. Gerade der chronische Nikotinmißbrauch zieht oft schwere funktionelle Störungen nach sich. — Allerdings ist es zweifelhaft, ob das Nikotin in der Brustmilch der Tabakarbeiterinnen eine ausschlaggebende Bedeutung für die erhöhte Kindersterblichkeit besitzt.

Zusammenfassung

Nikotinmißbrauch schädigt die vegetative und generative Ovarialfunktion.

Das Nikotin verursacht in größeren Mengen eine anatomisch erkennbare Schädigung der vegetativen Follikel.

Schon ein geringerer Nikotinabusus kann Störungen der vegetativen Ovarialfunktion zur Folge haben.

Da das Nikotin bei Jugendlichen durch Schädigung der vegetativen Funktion einen genitalen Infantilismus bedingt, und dieser wieder Deviationen zur Folge haben kann, wirkt es auf den Cyclus im Sinne einer verspäteten Menarche und einer Dysmenorrhoe, bei welcher auch die kontraktionserregende Wirkung des Nikotins auf den Uterus eine Rolle spielt.

Die Störungen der vegetativen Funktion machen sich auch im Menstruationsverlauf bemerkbar im Sinne von Meno- und Metrorrhagien, Oligo- oder Amenorrhoen, welche auch eine angiospastische nikotinbedingte Ursache haben können.

Da das Nikotin eine Erschöpfung der ovariellen vegetativen Funktion zur Folge hat, kommt es zu einem vorzeitigen Eintritt des Klimakteriums, das evtl. auch durch eine konstriktorische Wirkung des Nikotins auf die Ovarialgefäße mitbedingt ist.

Nikotinabusus hat eine Schädigung der generativen Ovarialfunktion zur Folge, wie die häufig beobachtete verminderte Fertilität und das Bestehen einer Sterilität zeigen, die allerdings auch von einer durch Nikotin bedingten Unterfunktion von Tube und Uterus herrühren kann.

Das Nikotin gefährdet die Gravidität und die Frucht.

Bei Nikotinmißbrauch während der Gravidität besteht die Gefahr eines Abortes infolge der kontraktionsanregenden Wirkung des Nikotins auf den Uterus, möglicherweise auch durch die Ovarschädigung oder durch eine Intoxikation der Frucht.

Da das Nikotin durch die Placenta auf die Frucht übergeht, ist auch eine Schädigung des kindlichen Organismus zu erwarten, was auch die hohe Kindersterblichkeit bei Tabakarbeiterinnen vermuten läßt.

Stärkerer Nikotinabusus wirkt schädigend auf die Milchdrüse.

Das Nikotin geht durch die Brustmilch auf das Kind über.

Bei stärkerem Tabakabusus sind Vergiftungen beim Säugling beobachtet. Eine Schädigung ist aber auch bei schwächerem Rauchen der Mutter keineswegs ausgeschlossen.

Der Tabakgenuß ist also mit Rücksicht auf den weiblichen Organismus und auf das Kind zu allermindest während Schwangerschaft und Stillzeit zu unterlassen.

Literatur

Adler: Arch. Path. u. Pharm. 83, S. 248.
Aymerich: Zbl. Gyn. u. Geb. 1914. IV. S. 277.
Behrend, Allen, Thienes: Ber. Phys. u. Pharm. 71. S. 477.
Brodie: Med. Times 1860. 244.
Brooks: Tobacco. New York 1937.
Deiß: Gewerbl. Arbeit in der Tabakindustrie. Gießen 1924.
Delaunay: Ann. d'hyg. 1880. 343.
Dresel: Oeffentl. Gesundheitspflege. 1921. 4.
Emanuel: Zeitschrift f. Kinderheilkunde. 52. S. 41.
Etienne: Auslese. Berlin 1897. 37. 526.
Eulenburg: Zeitschrift f. d. ges. Med. 14. 284.
Fleig: Compt. rend. soc. Biol. Paris 1908. 64.
Fraenkel: Gewerbekrankheiten. Berlin 1915.
Franz: Zschrft. Geb. u. Gyn. 53. S. 361.
Gerazzi: Fol. Gynaek. 7. 295.
Giglioni: Rev. crit. de clin. med. 1902.
Gittelson: Ber. Gyn. u. Geb. 1930. S. 328.
Greiner: Jb. Kinderheilkunde. 146. S. 131.
Grimpert: Centrbl. f. Gyn. 1907. S. 1091.
Halton: Journ. americ. med. Assoc. 1926. S. 1787.
Hatcher, Robert, Crosby: Ber. Phys. u. Pharm. 44. S. 158.
Heffter: Handbuch der exp. Pharmakologie.
Hesse: Rausch- und Genußgifte.
Hirsch: Mschrft. Geb. u. Gyn. 1913. S. 312. Erdgbd. Berufskrankheiten der Frau. 1919. S. 64 u. 110.
Hofstätter: Die rauchende Frau. Wien 1924. Virchow Archiv. 244. S. 183.
Holste: Arch. Path. und Pharm. 101. S. 36.
Holtzmann: Zbl. Gyn. u. Geb. 1914. V. S. 372.
Jacobus: Journ. of Gyn. a. Obstetr. New York. 1892. 645.
James: Faktory Invastigating Comm. New York. 2. 1913.
Kehrer, E.: Arch. f. Gyn. 81. S. 160.
Keller-Hoechelmann: Der Hausarzt. 1930. 403.
Klein: Arch. f. Frauenkunde u. Konstitutionsf. 17. S. 36.
Kostial: Wochenbl. d. Aerzte von Wien. 1868. 8. 313'
Krüger, Rostoski, Saupe: Zschrft. f. kl. Med. 107. S. 365.
Lee, Yun: Ber. Gyn. u. Geb. 1936. S. 112.
Lepp: Ber. Gyn. u. Geb. 1928. S. 697.
Leppmann: Gewerbl. Schädlichkeit u. Ehe. München 1904.
Leschtschinskaja: Gigiena truda. 1926. 4. 26.
Lickint: Tabak und Organismus. 1939.
Limonini: La Pedriatia. 1909. III.
Livon: Marseille med. 1906. 132.
Mertens: Zschrft. f. Krebsforschung. 1930. 32.

Mgalobeli: Mschrft. f. Geb. u. Gyn. 88. S. 273.
Montilli: Ber. Gyn. u. Geb. 1933. S. 666.
Montuoro: Centralbl. f. Gyn. 1910. S. 895.
Morat: Faktory Invastigating Comm. New York. 2. 1913.
Morra: Ber. Gyn. u. Geb. 1936. S. 429.
Muggia: Il Lattante. 1937.
Nagy: Ber. Phys. u. Pharm. 81. S. 562.
Mutrel: Soz. Praxis. 1905. 14. 465.
Nakasawa: Ber. Phys. u. Pharm. 75. S. 765.
Neiding: Vračebnoe delo. 1923. 13—15.
Patissier: Faktory Invastigating Comm. New York. 2. 1913.
Piasecki: Rev. d'hyg. 1881. 917.
Richardson: Faktory Invastigating Comm. New York. 2. 1913.
Rio: Ber. Gyn. u. Geb. 1926. S. 907.
Schloßmann: Ergebn. d. Physiol. 34. S. 759.
Schuster-Woldan: Arch. f. Gyn. 1939. 168.
Sodano: Ber. Gyn. u. Geb. 1935. S. 306.
Sokolow: Zbl. f. Kinderheilkunde. 1928. Bd. 21. S. 538.
Spirus-Gay: Journ. de la soc. contre l'abus du tabac. 1934. 32.
Stämmler: Virchow Archiv. 295. 1935.
Münch. med. Wschrft. 1936. I. S. 658.
Stanca: Clujul. med. 7:77. 1926.
Sugimoto: Arch. Path. u. Pharm. 74. S. 26.
Svoboda: Tabakgegner-Welttagung. 5. 1927.
Thiele: Vjschrft. f. gerichtl. Medizin. 1913.
Thienes: Ber. Phys. u. Pharm. 62. S. 627.
Thompson: Ber. Gyn. u. Geb. 1934. S. 201.
Tietze: Klin. Wschrft. 1939. S. 577.
Unbehaun: Arch. f. Gyn. 147. S. 371.
Arch. f. Frauenkunde u. Konstitutionsf. 14. S. 344.
Wilhelm-Ellerdt: Ber. Phys. u. Pharm. 60. S. 507.
Wyckerheld-Bisdom: Zbl. f. d. ges. Kinderheilkunde. 34. S. 29.

Lebenslauf

Am 8. März 1916 wurde ich, Otto Jacob, als Sohn des Pastors Curt Jacob und seiner Ehefrau Agnes geb. Ebeling in Reichenbach O/L. geboren. Von 1922 bis 1926 besuchte ich die dortige Volksschule, um dann als Schüler dem humanistischen Gymnasium in Görlitz 9 Jahre lang bis zur Reifeprüfung Ostern 1935 anzugehören. Anschließend diente ich 6 Monate lang im Freiwilligen Arbeitsdienst. Mein medizinisches Studium begann im Herbst 1935 in Breslau, wo ich im Herbst 1936 den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung bestand. Vom Wintersemester 1936/37 bis zum Sommersemester 1939 setzte ich mein Studium in Marburg/L. fort, wo ich im März 1938 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einem Semester in Leipzig kehrte ich zum 10. Semester nach Marburg zurück und bestand im Mai 1940 das Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren:

in Breslau: Blotevogel, Buder, Dürken, Goetsch, Hueckel, Schäfer.

in Marburg: Bach, Becher, Bersin, Dittler, Gremels, Grueter, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Winkler.

in Leipzig: Bürger, Catel, Clara, Jeß, Lange, Payr, Raestrup, Rauh, Rieder, Schlomka, Seyfarth, Sievers.